

UNIVERSITE PARIS V
FACULTE DE MEDECINE NECKER - ENFANTS MALADES.

ANNEE 1971

N°

77

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Catherine CASTAGNET-HATT
née le 13 Août 1938 à Mulhouse

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE DE LA MALADIE
DE URBACH-WIETHE : A PROPOS D'UN CAS AVEC
MOUVEMENTS CHOREO-ATHETOSIQUES CHEZ UNE
FILLETTE DE 7 ANS.

Président : Monsieur MANDE, Professeur.

ANNEE 1971

N°

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Catherine CASTAGNET-HATT
née le 13 Août 1938 à Mulhouse

Présentée et soutenue publiquement le

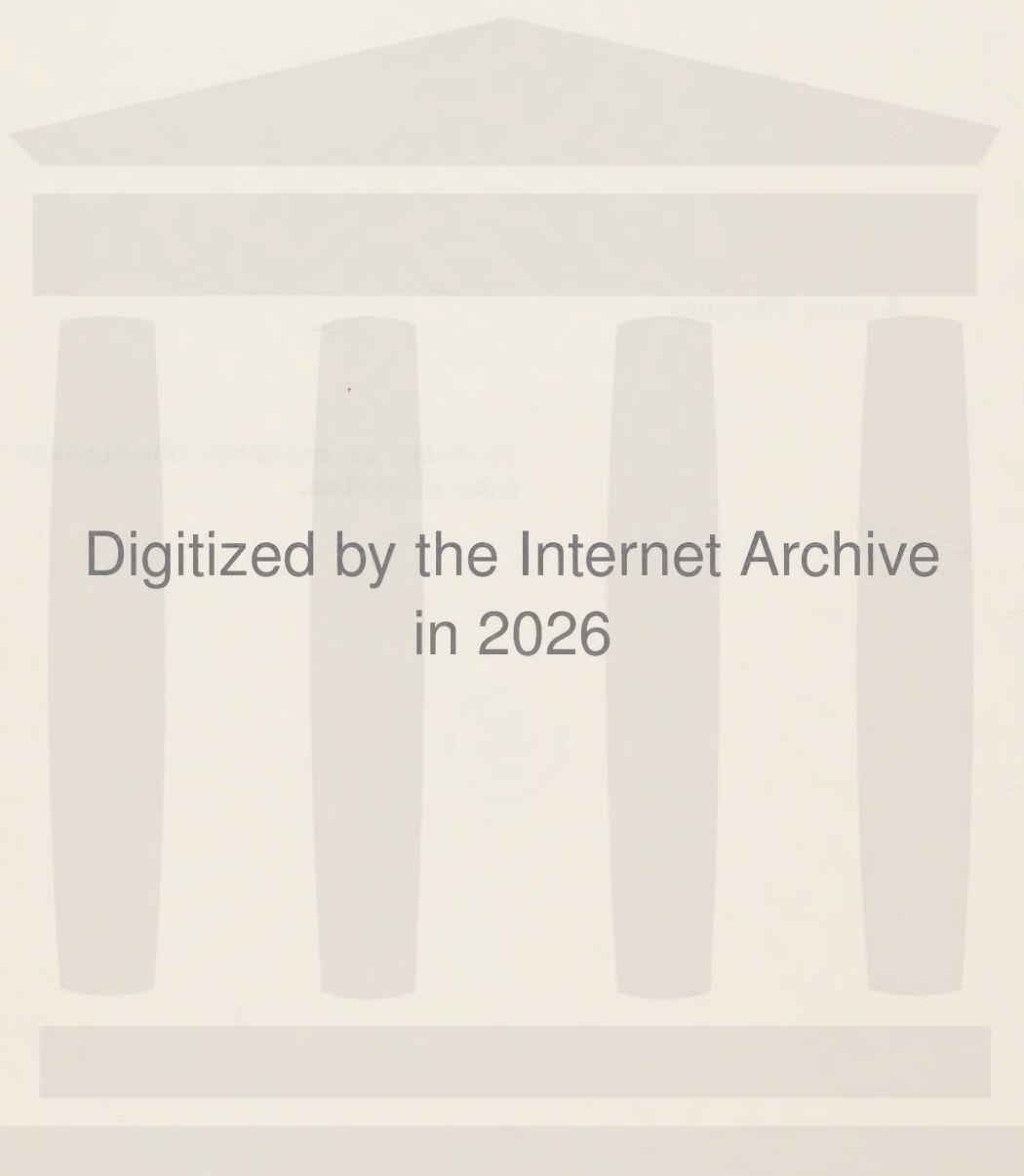
CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE DE LA MALADIE
DE URBACH-WIETHE : A PROPOS D'UN CAS AVEC
MOUVEMENTS CHOREO-ATHETOSIQUES CHEZ UNE
FILLETTE DE 7 ANS.

Président : Monsieur MANDE, Professeur.



A mes Parents

Je dédie ce modeste témoignage de
mon affection.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556024_0011

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur R. MANDE

Il nous a fait l'honneur de présider
cette thèse ; qu'il trouve ici
l'expression de notre gratitude pour
son accueil et ses conseils.

A notre Maître,

Monsieur le Docteur BOISSIERE,
qui a inspiré et guidé ce travail.

Par la chaleur de son accueil et la confiance
qu'il nous a d'emblée manifestée, il nous a
permis de retrouver une "famille" médicale.

Notre formation doit beaucoup à la rigueur de
son intelligence et à la qualité de son enseigne-
ment.

Qu'il trouve ici l'expression de notre
très vive et profonde reconnaissance.

A nos Maîtres dans l'externat des Hospices Civils de Lyon

Monsieur le Docteur TOURAINE

Monsieur le Professeur DARGENT

Monsieur le Professeur BERNHEIM (†)

Monsieur le Professeur ROCHE

Monsieur le Professeur DECHAUME

Monsieur le Professeur MONNET

leur accueil fut toujours chaleureux et
confiant. C'est à eux que nous devons notre
formation de base et la découverte de la
Pédiatrie.

Nous leur exprimons ici toute notre gratitude.

A Monsieur le Professeur FRANCOIS

Monsieur le Professeur LARBRE

Monsieur le Professeur SCHOTT

Monsieur le Docteur TRILLET

qui nous ont fait bénéficier tout
particulièrement d'un enseignement
rigoureux et vivant.

A Monsieur le Docteur CAGNAT

nous aimerions avoir acquis à ses côtés un peu
de sa sagesse et la sûreté de son diagnostic.

A Monsieur le Docteur GODDE

qui a participé à ce travail.

Nous le remercions pour l'aide qu'il nous a
apportée et l'amitié qu'il nous a toujours témoignée.

A Mère JEAN

A Josette FLECHERE

A Madame GARNIER

A Madame MARLET

A tout le personnel de l'Hôpital Notre-Dame-du-Perpétuel-Secours.

INTRODUCTION

La maladie d'URBACH-WIETHE ou hyalinose cutanéomuqueuse, ou lipido-protéinose a été décrite tout d'abord par des dermatologues et des otorhinolaryngologistes.

Ses localisations cutanée d'une part, muqueuse d'autre part, sont maintenant bien connues car elles sont constantes.

Mais l'on sait aussi que cette symptomatologie ne résume pas toute la maladie et plusieurs publications récentes insistent sur la pathologie neurologique qui l'accompagne parfois : comitialité, calcifications intra-crâniennes et indifférence congénitale à la douleur lui ont été attribuées plusieurs fois.

L'insuffisance des études anatomo-pathologiques, l'ignorance de la physiopathologie de cette affection expliquent l'absence de cadre nosologique précis pour la définir.

Ce travail a été motivé par deux objectifs :

- insister sur le début le plus souvent très précoce de la maladie, dès les premiers mois de la vie et indiquer par là l'importance que sa connaissance revêt pour le pédiâtre.

- rapporter le cas d'une enfant chez laquelle sont associées une maladie de URBACH WIETHE et des manifestations choréo-athétosiques. Aucune étiologie précise n'a pu leur être attribuée et l'on sait que des manifestations neurologiques diverses ont antérieurement été rapportées à la maladie de U. W. ; notre hypothèse est donc de lui attribuer aussi la symptomatologie choréo-athétosique présentée par notre malade.

Après avoir présenté notre cas personnel, nous rappellerons les grandes lignes concernant l'historique et les données étiologiques de la maladie puis étudierons ses manifestations cliniques biologiques, anatomopathologiques et histochimiques ; nous envisagerons ensuite les diagnostics différentiels qu'elle appelle dans ses manifestations

"classiques". Dans un dernier chapitre nous discuterons l'origine possible de la chorée : manifestation autonome ou élément symptomatique de la maladie de U. W.

Précisons enfin que nous nous sommes plus particulièrement attachée à étudier les cas français de la maladie de U. W. et ceux qui ont été publiés depuis 1966 dans l'ensemble de la littérature. Car un important travail a par ailleurs déjà été réalisé par l'école de Nancy portant sur la totalité des cas parus jusqu'en 1966 (Neimann, Beurey, dans thèse de Gurecki).

OBSERVATION PERSONNELLE.

I. Annie P... âgée de 4 ans 4 mois est hospitalisée une première fois le 18 Avril 1961 dans le service du Dr Boissière à l'Hôpital de Levallois, Notre Dame du Perpétuel Secours, pour bilan d'une dermatose récidivante depuis l'âge de 7 mois, s'accompagnant d'hypotrichose.

Annie est née au terme d'une grossesse sans histoire, pesant 2.800 g et a été réanimée quatre minutes. Elle s'est développée normalement sans autre incident pathologique qu'une angine à l'âge d'un an.

Ses parents sont cousins germains, bien portants, pas très grands : - mère : 1m 55

- père : 1m 68

ils ne présentent pas de lésions cutanées. La mère a eu peu de cheveux jusqu'à l'âge de 6 ans ; ils sont normaux depuis.

L'enfant a une soeur et un frère âgés de 2ans 1/2 et 16 mois qui sont bien portants. Entre l'âge de 1 an et 3 ans, le frère aura deux poussées d'impétigo fait d'éléments pustulo-croûteux, prédominants aux régions découvertes, laissant une cicatrice bleutée labile.

Un autre frère naîtra un an plus tard, bien portant actuellement.

Parmi les ascendants, treize personnes sont connues, chez lesquelles on ne signale aucune anomalie, excepté des "mouvements anormaux" chez une soeur de la mère.

A l'entrée dans le service, on est frappé par trois éléments anormaux :

- une dermatose,
- une hypotrichose,
- un enrrouement.

1°) La dermatose qui domine alors le tableau clinique, qui a alerté les parents et motive la consultation, a débuté à l'âge de 7 mois : siégeant d'abord sur la nuque, faite d'éléments évoquant des lésions de grattage, puis croûteux, de 1 cm de diamètre, considérés alors comme de l'impétigo. Ces éléments auraient évolué pendant une huitaine de jours jusqu'à la chute de la croûte, laissant une cicatrice arrondie, légèrement pigmentée.

D'autres éléments sont ensuite apparus sur les joues, le front, autour de la bouche et des narines, sur le menton, les oreilles, sur les épaules et le cuir chevelu, les mains ; les membres inférieurs ont toujours été respectés.

En dehors de la première poussée au cours de laquelle la mère aurait constaté quelques "boutons de pus", il semble que les éléments aient toujours été d'emblée croûteux, et qu'ils aient toujours évolué de la même façon : poussée de 6 à 10 éléments, disparaissant en 8-20 jours, avec des périodes de rémission allant de 9 jours à 1 mois.

L'enfant présente une poussée analogue lorsqu'elle est hospitalisée : sur les oreilles et les membres supérieurs existent des éléments de 2 à 5 mm de diamètre d'emblée croûteux, même les éléments datant de moins de 24h. La croûte est arrondie, de teinte marron ; elle est sèche et dure, paraît enchassée dans les téguments qui l'entourent. Elle recouvre une dépression qui épouse sa forme, lisse et légèrement rosée, très discrètement ou nullement suintante. Lorsqu'elle est tombée spontanément, elle laisse la même dépression, parfaitement sèche, cicatricielle.

Au cuir chevelu, les lésions ne paraissent pas centrées par un cheveu, ne laissent pas d'alopécie supplémentaire.

Elles ne sont pas douloureuses, à peine un peu prurigineuses à leur départ.

Les téguments sont dans leur ensemble minces, secs, pâles ; sur les régions atteintes par l'éruption, et particulièrement sur

le front, les joues, le nez, le menton, ils sont criblés d'un grand nombre de cicatrices superficielles dépressives varicelliformes,, parfois confluentes, de coloration normale ou légèrement dépigmentées.

2°) Si les dents - apparues à l'âge habituel -, les ongles et les sourcils sont normaux, il existe une alopécie, modérée, diffuse. L'enfant est née avec peu de cheveux ; chatains clairs, uniformément répartis sur tout le cuir chevelu, ils sont secs et cassants. Ils poussent lentement et n'atteignent, quand on voit l'enfant, que quelques centimètres de longueur bien qu'ils n'aient pas été coupés depuis plus de 6 mois.

3°) On est également d'emblée frappé par la voix enrouée de l'enfant. Mais les parents n'ont jamais été alertés et ne peuvent préciser la date d'apparition de cette anomalie.

. L'examen clinique pratiqué au cours de cette hospitalisation ne fournit aucun élément complémentaire en dehors d'une discrète hypotrophie pondérale : taille 99 cm (-1/2 D.S.)
: poids 13,700 (- 1 D.S. par rapport taille) et disons tout de suite qu'à cette époque le diagnostic de maladie d'URBACH et WIETHE ne sera pas posé et les examens complémentaires pratiqués ne nous mettrons pas davantage sur la voie.

. L'examen laryngologique demandé cependant en raison de l'enrouement, pratiqué par le Dr Goddé, ne montre qu'un larynx étroit, avec épiglotte enroulée mais sans kyste et sans malformation notable.

- Examen ophtalmologique normal ;

- les radiographies du squelette ne découvrent aucune anomalie. En particulier, pas de calcification sur les radios du crâne ;

- cuti réaction et intra dermo réaction à la tuberculine à 10 Unités, négatives ;

- Numération formule sanguine normale ;
- Lipides totaux 7,6 g par litre ;
- Protidémie normale à 75 g par litre.

A l'électrophorèse, taux normal des albumines et des diverses fractions α_1 - α_2 - β - γ -

- Urée sanguine à 0,45 g par litre ;
- Bordet-Wassermann négatif;
- pas de parasites dans les selles ;
- dans les urines, ni sucre, ni albumine ; examen cytot bactériologique normal ;
- taux des uroporphyrines dans les urines (de teinte normale) 33 gamma/24h ;
- pas de "lichtband" de Kummig à l'examen spectro-photoscopique ;
- examen bactériologique du produit de grattage du lit de la croûte d'une lésion datant de 24 heures environ : aucun germe tant à l'examen direct qu'après culture.

L'étude histologique a porté sur deux fragments. Le premier, prélevé au cuir chevelu, ne comporte pas d'ulcération proprement dite puisqu'il est partout recouvert d'épiderme. Celui-ci présente toutefois sur la moitié environ de la préparation, une croûte très superficielle formée de squames para-kératosiques imbibées de sérosité et contenant des cellules inflammatoires. On remarque que les follicules pileux sont très peu nombreux et généralement réduits à l'état d'ébauche. Il existe quelques rares infiltrats inflammatoires constitués surtout de lymphocytes. Le réseau élastique n'est que très modérément perturbé.

Sur le fragment prélevé au niveau d'une lésion cutanée récente du dos du poignet droit, on ne voit qu'un minimum d'altérations histologiques. En un endroit l'épiderme est revêtu d'une couche

cornée parakératosique. Le derme sous-jacent comporte, dans sa partie superficielle, quelques infiltrats lympho-histiocytaires groupés autour de vaisseaux dilatés. Le réseau élastique ne présente que peu de modifications ; il paraît toutefois tassé dans la partie sous-épidermique du derme. On ne voit aucune tendance ulcéreuse de l'épiderme. Les annexes épidermiques paraissent normales.

Et il faut bien sûr déplorer qu'aucune coloration spécifique n'ait alors été pratiquée sur ces fragments.

Enfin, l'enfant semblant dans le service indifférent et parfois hostile, on pratique des tests psychologiques dont l'interprétation est la suivante : intelligence normale, comportement affectif peu évolué pour l'âge, semble lié au milieu familial.

L'électroencéphalogramme est normal.

L'enfant sort du service au bout de 15 jours sans diagnostic précis. Elle revient sur convocation à la consultation du service fin 1961 : Annie va bien : la dermatose ne s'est pas modifiée, il n'y a pas eu de nouvelle poussée.

II - Nous ne la reverrons plus pendant trois ans, jusqu'à une nouvelle hospitalisation en Septembre 1964, motivée par des mouvements anormaux : ceux-ci sont apparus 10 jours avant l'hospitalisation s'accompagnant d'asthénie, de dorsalgies, de douleurs des membres sans signes articulaires.

D'après les parents, ces mouvements sont faits d'une agitation incessante, de rejets de la tête en arrière, d'une maladresse (lâche tous les objets qu'elle saisit) avec quelques mouvements de reptation des membres et chutes fréquentes. Le tout évoluant par crises à raison de 4 à 5 par jour.

Trois jours après le début des troubles est survenu un épisode fébrile avec fièvre à 40° et albuminurie.

L'enfant est alors mise par son médecin traitant, qui a entendu un souffle cardiaque, à un traitement par la Pénicilline et le Cortancyl.

Tout rentre ensuite dans l'ordre en trois jours et au moment de l'hospitalisation il n'y a plus ni fièvre, ni mouvements anormaux, ni albuminurie.

Lors de l'interrogatoire, on n'obtient pas la notion d'un épisode infectieux préalable dans les semaines précédentes.

L'examen clinique - il s'agit d'une fillette de 7 ans 9 mois, mesurant 1m 17 et pesant 18 Kgs, présentant donc toujours une discrète hypotrophie pondérale (- 1 DS par rapport à la taille).

L'enfant est apyrétique, ne présente plus aucun mouvement anormal mais il existe encore une hypotonie très nette, faite de passivité et d'hyperextensibilité ; les réflexes ostéotendineux sont vifs et symétriques mais non pendulaires. Le reste de l'examen neurologique est par ailleurs normal : pas de signe d'atteinte pyramidale, pas de dysmétrie ni d'autre signes cérébelleux, pas d'atteinte labyrinthique ni d'atteinte des paires crâniennes ; pas de troubles de la sensibilité thermoalgésique ou profonde.

La dermatose persiste, elle s'est modérément étendue depuis 1961 car l'on retrouve des cicatrices sur les épaules, les avant-bras et les jambes.

La mère signale que l'enfant a eu quelques mois auparavant trois poussées récidivantes d'"aphtose buccale". A l'examen il persiste quelques éléments sur la langue.

Il existe effectivement un souffle systolique, endoapexien, ne semblant pas occuper toute la systole, doux, irradiant un peu à l'aisselle, variable, surtout entendu en position assise.

La TA est à 10/6.

Le coeur est de volume normal.

L'électrocardiogramme ne révèle aucune anomalie et l'on conclut à l'inorgarnicité probable du souffle.

Examen biologique à l'entrée

- N F S globules rouges : 4.300.000
globules blancs : 9.700 dont 57 % de P.N.
- Vitesse de sédimentation : 17/36 à l'entrée
4/10 - 10 jours plus tard.
- Antistreptolysines 0 400 U à l'entrée,
400 U - 10 jours plus tard.
- Protides plasmatiques 75 g par litre.
- Electrophorèse normale.
- Prélèvement de gorge : flore saprophyte, absence de streptocoque.
- Urines sans particularité.
- Uroporphirines dans les urines : néant.
- Timbre tuberculinique négatif.
- Fond de l'oeil : normal.
- Electroencéphalogramme : révèle une surcharge paroxys-tique bioccipitale, à prédominance droite continue (donc de type comitial).

Les problèmes soulevés par cette histoire sont nombreux, le plus urgent à résoudre pour décider de la conduite thérapeutique, étant celui de l'étiologie des mouvements anormaux.

1/ S'agit-il d'une chorée de Sydenham, rhumatismale ?

- L'âge et le sexe de l'enfant, la fréquence statistique de l'origine streptococcique de ces mouvements choréiques, l'existence d'un souffle systolique, (bien que minime, sans signe fonctionnel ni électrique et paraissant anorganique), l'augmentation discrète de la V.S. et des A.S.O. sont dans le cas présent des arguments

de poids en faveur d'une telle étiologie.

- néanmoins, la réunion d'un certain nombre d'autres constatations semble nous autoriser à ne pas retenir cette étiologie exclusivement :

. l'absence de tout passé rhumatismal proche ou lointain, chez l'enfant ou sa famille (ni arthralgies, ni manifestations cardiaques) ;

. l'absence à l'interrogatoire de la notion d'un épisode fébrile ou infectieux préalable.

La dysphagie fébrile qui n'apparaît qu'après les mouvements choréiques, pouvant être interprétée comme une greffe infectieuse fortuite, expliquant l'élévation des A.S.O. à 400 U et ayant peut-être aggravé momentanément un souffle cardiaque inorganique;

. le caractère atypique de ces mouvements, qui d'après la description fournie par les parents semble tenir à la fois du mouvement choréique et du mouvement athétosique ;

. leur disparition rapide en trois jours, sans aucune rechute dans le mois qui a suivi, pendant lequel l'enfant est restée hospitalisée ;

. surtout l'association de ces mouvements atypiques à une dermatose non moins curieuse et pour laquelle il n'y a toujours pas de diagnostic.

2/ La dermatose qui a évolué depuis trois ans, l'alopécie qui l'accompagne, les cicatrices dépressives qu'elle entraîne font évoquer une maladie générale dégénérative avec atteinte plurifocale.

Dans cette hypothèse, on est tenté d'y rattacher :

- les trois poussées récidivantes d'"aphtose" signalées par les parents,

- l'épisode actuel de mouvements choréiques, atypique dans sa symptomatologie, son évolution très rapide et que l'on ne peut

rattacher à aucun signe manifeste d'atteinte rhumatismale streptococcique.

Toutes ces constatations réunies, on décide de s'abstenir de toute thérapeutique spécifique streptococcique.

Par la suite, nous avons l'occasion de revoir l'enfant et de rediscuter l'étiologie et l'intrication des deux séries d'anomalies -cutanées et neurologiques - qu'elle présente.

En effet,

1/ en 1965 apparaissent des "papules oedématisées" de la muqueuse jugale et l'on fait alors le rapprochement entre la raucité de sa voix et ses lésions cutanéomuqueuses ; le diagnostic de la maladie d'URBACH et WIETHE -ou hyalinose cutanéomuqueuse - est évoqué en Juillet 1965, sur la symptomatologie clinique.

L'enfant est alors réhospitalisée à notre demande pour étude approfondie de sa maladie :

Annie est maintenant âgée de 9 ans 1/2 - elle reste toujours modérément hypotrophique :

- l'enrouement persiste, il s'est exagéré d'après les parents : la voix est haute, très serrée, grailonnée et rauque ;

- l'examen clinique des téguments est inchangé par rapport à la précédente hospitalisation, les lésions n'ont pas progressé, mais la langue est oedématisée et il existe des papules sur la muqueuse jugale en regard des gencives des deux côtés ;

- l'examen viscéral est normal : foie et rate non palpables, fosses lombaires libres ; aires ganglionnaires libres ;

- l'examen neurologique est de nouveau strictement normal, il n'existe aucun déficit moteur ou sensitif.

Par contre, la laryngoscopie apporte un élément nouveau: si l'aspect laryngé avec myopathie des cordes vocales, sans lésions suspectes, est inchangé, "sur la paroi postérieure de l'hypopharynx sont apparues des plaques blanchâtres qui n'existaient pas auparavant et qui ont été biopsiées".

Les examens biochimiques sont sensiblement identiques à ceux effectués auparavant et sans anomalie majeure,

- N.F.S. - V.S. normales,
- Cholestérol total 1,40 g par litre - E/T = 0,75
- Protides totaux 76g par litre
- Electrophorèse des protides :

Albumine normale

augmentation des γ globulines à 24,5%

- Electrophorèse des lipides :

lipoprotéine α 19 % rapport B/ α 4,3
lipoprotéine β 81 %

- Urines : ni sucre, ni albumine, examen cyto bactériologique normal

- Chromatographie sur papier des acides aminés urinaires :

subnormal avec traces de (Glu N

(Alanine

- Fonds de l'oeil : normaux

- Radio pulmonaire normale

- Radio du squelette : aucune image anormale, pas de calcifications crâniennes en particulier

- Sexe chromatinien et caryotypes normaux

- E.E.G. : un peu amélioré par rapport au précédent mais encore très anormal avec tracé paroxystique irritatif et pointu dans les dérivations bioccipitales.

Enfin, des biopsies cutanées et muqueuses (muqueuse jugale et pharynx) sont pratiquées pour étude histo chimique.

Elles révéleront par chromatographie la présence de glucolipides ; ils apparaissent au niveau des cérébromonosides et des cérébrotétraosides (Pr Polonovski) ; mais il ne sera pas possible

d'en analyser la composition.

Quant à l'examen histologique, il a été pratiqué en 1970 par Madame le Dr M. C. Gubler, dans le laboratoire de Madame le Dr R. Habib. Deux fragments furent prélevés :

- l'un cutané au niveau d'une lésion nodulaire croûteuse du lobule d'une oreille ;
- l'autre, dans la muqueuse buccale portant sur un nodule blanchâtre.

L'analyse histologique a été la suivante :

1°) Le prélèvement cutané a été coupé en deux, une partie a été incluse dans la paraffine, l'autre congelée (pour l'étude des lipides). Nous avons pu observer à ce niveau deux anomalies très différentes :

1) une formation bulbeuse développée entre les couches superficielles et profondes de l'épiderme, dans laquelle existent des hématies, des débris cellulaires, des polynucléaires en grand nombre. Dans le derme sous-jacent, on note la présence de quelques polynucléaires.

2) Une modification du derme prédominant surtout dans la région immédiatement sous épidermique où n'existe plus aucune fibre conjonctive normale. On y note au contraire soit des trousseaux de fibres épaisses réfringentes, soit des nappes de substance hyaline homogène peu cellulaire. Les fibres élastiques sont dédoublées, fragmentées, épaisses. Toutes les artérioles et capillaires ont subi une hyalinisation globale de leurs parois musculaires, refoulant en dedans les cellules endocapillaires. Bien souvent même leur structure n'est plus reconnaissable, on observe simplement des masses hyalines ou des travées hyalines dessinant le réseau vasculaire.

En profondeur, on reconnaît, autour de bulbes pileux

normaux, un conjonctif normal ; les lésions touchent essentiellement les capillaires.

Cette substance d'aspect hyalin est très franchement éosino-phile, colorée par l'éosine, le bleu Masson, le vert lumière ; elle est violemment PAS + ; elle est colorée par les colorants des graisses oil red O en particulier. Enfin le bleu de Nil la colore en bleu et rose (témoignant de la présence de lipides neutres et acides).

2°) Le prélèvement de muqueuse buccale permet d'examiner une muqueuse normale recouvrant un chorion très pathologique.

Dans la zone immédiatement sous muqueuse, les lésions touchent uniquement les capillaires qui tous sont entourés d'un manchon hyalin homogène, laissant persister les cellules endocapillaires et la lumière vasculaire, tandis que les cellules musculaires ont disparu. Le tissu conjonctif est normal. En profondeur, tous les éléments du chorion sont atteints par le processus de hyalinose. Les fibres conjonctives sont très épaisses, confluent souvent en nappes peu cellulaires où toute structure a disparu, ailleurs on reconnaît encore des capillaires à parois épaisses parfois presque oblitérantes, des masses arrondies hyalines.

Partout la substance anormale a le même aspect hyalin réfringent, peu cellulaire éosinophile et PAS +.

En conclusion : aspect tout à fait caractéristique de hyalinose cutanéomuqueuse.

Restait le problème des mouvements choréiques présentés par l'enfant en 1964 et dont l'histoire allait rebondir par la suite.

III - En effet, en Juillet 1967, donc trois ans après le premier épisode de mouvements anormaux, Annie est réadmise pour des

mouvements involontaires des membres supérieurs et des membres inférieurs avec asthénie importante. Ces signes sont apparus 15 jours avant l'hospitalisation, brutalement, sans épisode infectieux préalable, sans fièvre. Ils s'accompagnent d'une émotivité intense (l'enfant qui est en colonie de vacances ne se détend que lorsqu'on l'isole de son groupe de camarades).

On apprend d'autre part qu'un mois auparavant elle a présenté une surinfection de ses lésions cutanées, au niveau du visage avec formation de grosses vésicules suivies de croûtes noirâtres ; la poussée a duré huit jours, s'est accompagnée d'une hyperthermie à 39° - 40°.

A l'entrée dans le service les mouvements persistent encore : mouvements involontaires des membres inférieurs de la jambe gauche surtout, survenant par salve à raison d'une vingtaine par minute ; il existe quelques rares mouvements de "reptation" du M S G - La face est respectée. Le comportement est normal.

L'examen neurologique est pauvre en dehors d'une hypotonie franche des membres, surtout à gauche et plus particulièrement au membre supérieur. La force musculaire est normale. Il n'existe aucun trouble de la sensibilité.

L'enfant est apyrétique. La gorge est propre.

La maladie cutanée semble stabilisée quand on voit l'enfant, il n'y a pas de poussée en cours d'hospitalisation. Mais, il faut noter que les dents sont maintenant en très mauvais état ; un dentiste a pratiqué plusieurs extractions.

On constate de nouveau l'existence d'un souffle apéxien, minime, isolé cliniquement et avec un ECG qui reste toujours parfaitement normal.

Les seules anomalies des examens biologiques sont une VS à 23/53 et des ASO à 800 U.

FO et radio du crâne sont normaux.

L'EEG est inchangé, avec persistance des anomalies déjà signalées.

L'enfant sort avec, par prudence, un traitement de synthécilline pour 10 jours et 3 comprimés par jour de Majeptil.

IV - Dans le mois qui suit, la scène clinique va s'étoffer et surtout donner l'impression de s'unifier, car, c'est en quelques jours, alors que l'enfant est en vacances en Bretagne, que surviennent successivement :

- d'abord une rechute des mouvements choréiques (on ne peut faire préciser leurs caractères précis) ;
- puis, une semaine plus tard une "angine" très dysphagique mais non fébrile, traitée par la Pénicilline pendant 8 jours.

Malgré ce traitement, auquel fut adjoint de la Pyridoxine et des gouttes d'Aparoxal, les mouvements choréiques persistent et s'exagèrent, l'enrouement s'aggrave et une nouvelle poussée des lésions cutanées est signalée par les parents avec croûtelles péribuccales et sur le nez. Il existe toujours une grande émotivité.

Une nouvelle hospitalisation a lieu au retour des vacances 15 jours après le début de ces manifestations.

L'enfant a 11 ans 1/2. Elle est apyrétique.

Des mouvements choréiques typiques persistent encore, diffus à l'ensemble du corps, ne respectant pas la face. Une émotivité anormale est signalée.

On constate cette fois encore l'existence d'une hypotonie globale avec col de cygne bilatéral, exagération du ballant. Les ROT des genoux sont vifs et pendulaires.

Foie et rate ne sont pas palpables ; il existe de chaque côté un gros ganglion latérocervical haut et les amygdales sont hypertrophiées.

L'auscultation est cette fois-ci normale, de même que radio pulmonaire et ECG;

La TA est à 12,5/8.

Il n'est rien noté sur le développement pubertaire de l'enfant.

Au point de vue biologique :

La VS est à 9-20, les ASO à 200 U.

A titre systématique on represcrit de la Pénicilline, par voie buccale et 3 comprimés par jour de Majeptil.

Et l'on est, cette fois davantage encore, tenté de rapporter à un même processus les manifestations choréiques et les lésions cutanéomuqueuses que présente notre malade.

L'évolution sera marquée par les faits suivants :

1/ Après trois mois de Majeptil les mouvements choréiques se sont sensiblement atténués mais on a vu apparaître une symptomatologie nouvelle à type de mouvements ataxiques : troubles de la marche avec latéro et rétropulsion ; la première hypothèse envisagée fut celle d'une intolérance aux Phénothiazines ; et effectivement l'arrêt du Majeptil fit disparaître totalement et en cinq jours toute manifestation ataxique.

2/ Mais ils laissèrent place aux mouvements choréiques qui évoluèrent encore pendant un mois.

V - Depuis cette dernière hospitalisation en Janvier 1968, l'enfant a été revu régulièrement :

1) Elle a eu en Janvier 1970 une nouvelle poussée cutanée au niveau du visage (lobe de l'oreille, pourtour narinaire et bords libres des paupières en particulier). Et en même temps des manifestations choréoathétosiques sont réapparues, localisées à l'hémicorps gauche : mouvements d'écartement des doigts, d'abduction de la main, grimaces, morsures de la bouche. A l'examen l'hypotonie est globale, prédominant à gauche.

Alors que l'E.E.G. était très amélioré en Septembre 1968, celui que l'on redemande en Avril 1970 montre à nouveau d'assez nombreuses ondes lentes et des pointes prédominant nettement à droite, existant même au repos. L'hyperpnée fait apparaître des réactions paroxystiques bioccipitales.

La radiographie du crâne reste normale.

Cette rechute clinique durera deux mois.

2) Depuis, la maladie semble s'être stabilisée, momentanément au moins.

Le développement staturopondéral est satisfaisant : Annie a rattrapé les normes correspondant à son âge, sa puberté se déroule harmonieusement. Scolairement elle a de bons résultats (a été admise en sixième à 12 ans sans examen) et son comportement est normal. Les ROT sont normaux, l'hypotonie est moindre ; la manoeuvre des bras en avant fait encore apparaître des manifestations athétosiques de la main gauche (Dr Koupernik).

3) Cependant, le dernier examen ORL, fait de façon systématique a montré une extension des lésions ; limitées précédemment à l'hypopharynx, elles atteignent maintenant la face postérieure du pharynx qui est recouvert d'un enduit blanchâtre fait de la juxtaposition d'éléments polygonaux.

De même, les amygdales sont hypertrophiées, surtout à gauche, mais blanchâtres de façon uniforme avec adénopathies latéro-cervicales hautes bilatérales.

Cet aspect atypique des amygdales ne relèverait-il pas de la même étiologie et n'y aurait-il pas là une explication possible aux "angines" fébriles ou non, toujours très dysphagiques qu'a présentées l'enfant à plusieurs reprises, toujours au cours des poussées cutanées ou des manifestations choréiques ?

Au terme de cette observation, longue, complexe, sinieuse et incomplète puisque l'enfant n'a actuellement que 14 ans, cette histoire nous a paru intéressante sur le plan clinique à deux titres au moins :

- d'une part elle illustre, sans originalité mais typiquement les éléments sémiologiques bien connus maintenant permettant

d'évoquer le diagnostic de maladie d'URBACH et WIETHE ;

- d'autre part elle apporte un élément plus original en présentant un cas de maladie d'Urbach et Wiethe associée à des mouvements choréïques ; s'agit-il d'une coïncidence ou pouvons-nous affirmer qu'un même processus pathogénique explique ces deux ordres d'anomalies.

Des atteintes cérébrales ont déjà été décrites dans la maladie d'URBACH et WIETHE et plus précisément :

- . une épilepsie,
- . des calcifications intra-crâniennes,
- . une indifférence à la douleur.

Mais nulle-part dans la littérature nous n'avons trouvé la description de troubles analogues associés à la description d'une hyalinose cutanéomuqueuse.

Notre hypothèse est que nous nous trouvons dans le cas présent devant une maladie unique ; mais il s'agit davantage d'une hypothèse que d'une démonstration.

Il est tout à fait remarquable de constater qu'URBACH et WIETHE dans leurs observations princeps décrivent en une fois, du premier coup, toutes les caractéristiques cliniques génétiques, histologiques et histochimiques de la maladie. Toutes les observations et les travaux publiés depuis au sujet de cette maladie n'ont fait que reprendre, préciser, confirmer, affirmer ce que ces deux auteurs avaient déjà constaté. (A ce sujet faisons cependant une place à part aux travaux nouveaux de Basex sur la conception histopathogénique de la maladie).

- Maladie à caractère familial et héréditaire,
- début précoce dans la première enfance,
- lésions cliniques histologiques cutanées et muqueuses avec dépôts hyalins riches en lipides.

HISTORIQUE

Les dénominations diverses sous lesquelles la maladie d'URBACH WIETHE fut successivement décrite révèlent l'absence de cadre nosologique précis pour la définir et sont le témoin de l'incertitude où l'on se trouve encore concernant ses mécanismes étiopathogéniques.

Les références qui suivent ne prétendent pas être exhaustives mais tout au plus jalonner les différentes étapes de la connaissance et de l'interprétation de cette maladie.

SIEBENMANN, laryngologiste, décrit en 1908 le premier cas sous la dénomination "d'hyperkératose généralisée de la peau atteinte des muqueuses".

LUTZ en 1922, RÖSSLE en 1927 précisent sa description dermatologique sous les termes de "naevus ichthyosiforme" et de "dystrophie pachydermique héréditaire".

C'est à URBACH et à WIETHE que revient le mérite d'avoir attribué à la maladie une origine histochimique : le laryngologiste viennois WIETHE décrit un cas de la maladie en 1924 puis rapportant en 1926 six cas nouveaux de dépôts hyalins des voies aériennes supérieures, il attribue à la maladie le terme de "hyalinose". URBACH en 1929 incrimine un trouble constitutionnel du métabolisme des lipides. Ensemble, URBACH et WIETHE créent alors le terme de "lipoldose cutanée et muqueuse" ; ils individualisent ainsi dans le cadre des lipoldoses cutanées, une infiltration de la peau et des muqueuses par des dépôts extra-cellulaires de lipolides en union avec des substances protéiniques.

Par la suite, de nombreux cas sont publiés sous cette même

dénomination ; jusqu'en 1939 où A. BASEX de Toulouse publie le premier cas français chez un garçon de 15 ans : l'auteur décrit une atteinte cutanéomuqueuse caractéristique et met en évidence une infiltration du derme et d'un testicule par une substance soudanophile. C'est en hommage aux travaux des auteurs allemands que BASEX propose alors pour cette affection le nom de "maladie d'URBACH et WIETHE".

En 1940, trente cas publiés étaient connus dont vingt-deux allemands.

En 1940, TOURAINE rapproche la maladie d'URBACH et WIETHE des maladies avec troubles du métabolisme lipidique telles que la maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, de GAUCHER et de BURGER-GRÜTZ, et il estime que des formes mixtes existent. Il insiste d'autre part sur ses caractères génétiques.

SZODORAY en 1941 décrivant la maladie chez un homme de 28 ans, estime que l'origine des dépôts lipidiques est à rechercher dans les lésions des parois vasculaires et du conjonctif du derme.

Le cadre clinique s'élargit ensuite avec SULZBERGER qui en 1942 signale pour la première fois des lésions parotidiennes.

En 1943 RAMOS et SYLVA à propos d'un cas chez une jeune fille de 16 ans décrit le premier l'existence de calcifications intracrâniennes. Nous verrons plus loin avec quelle fréquence on peut les retrouver dans la maladie.

En 1948, LOEWENTHAL, MURRAY et RUSKIN rapportent les deux premiers cas Sud-Africains.

A partir de 1949 reprenant un cas de LUNDT, FRITZE, Von ZERSCHWITZ s'attachent à étudier les perturbations

métaboliques de la maladie ; mettant en évidence dans la peau et les muqueuses des dépôts lipoidoprotidiques, ils trouvent aussi des perturbations protidiques et lipidiques du sérum. Et ils concluent à l'existence d'une dyslipidémie - et non plus d'hyperlipémie - avec dysprotéinémie.

- Nouvelle étape dans l'approche de la maladie avec les trois cas de HOLTZ et SCHULZE en 1951 ; ces auteurs insistent d'une part sur la fréquence anormale des cas familiaux et de la consanguinité d'où ils estiment pouvoir déduire le caractère héréditaire récessif de la maladie. Les examens histologiques et histochimiques les poussent d'autre part à envisager des perturbations du métabolisme protidique plutôt que lipidique.

LAYMON et HILL par ailleurs à propos d'une observation décrivent des troubles psychomoteurs.

Le trouble initial est pour eux une fragilité capillaire congénitale, héréditaire et responsable d'une transudation lipidoprotidique à travers les parois des capillaires du derme et des muqueuses. Les fibres collagènes et élastiques seraient secondairement détruites et remplacées. La dysprotéinémie et la dyslipidémie constatées parfois s'observeraient comme témoin de ce trouble.

En 1958, GRUPPER présente le deuxième cas français, WORINGER et LAUGIER publient le troisième, en insistant sur le caractère familial : le malade est un garçon de 9 ans, il a trois frères enroués et ses parents sont consanguins.

En 1959, POTTER et WIENMANN d'après leurs études histo-chimiques proposent le terme de "polysaccharidose".

La même année KINAGICIL présente cinq cas de la maladie au XIe Congrès International de Dermatologie.

Cette année là encore, EBERHARTINGER et NIEBAUER fournissent un très gros travail d'ensemble à l'occasion de deux cas nouveaux.

Enfin, DUGOIS, COUDERT et GAGNAIRE publient une observation d'un malade âgé de 20 ans ; ils donnent à la maladie l'étiquette de hyalinose plutôt que de lipofdose, l'examen histologique leur ayant montré une homogénéisation des faisceaux collagènes et une hyalinisation des parois des vaisseaux dermiques.

En 1960, un nouvel élément sémiologique est introduit avec la description par les auteurs Suds-Africains SCOTT et FINDLAY de quatre cas de maladie d'URBACH et WIETHE associés à une hypoesthésie cutanée à la douleur.

Les ophtalmologistes BLODI, WHINERY et HENDRICKS apportent de leur côté leur contribution à la maladie en insistant pour la première fois sur les lésions oculaires et en particulier sur les lésions cutanées des paupières.

MARAGNANI en 1961 à propos de deux cas familiaux explique la maladie par une anomalie tissulaire locale plutôt que par un trouble du métabolisme général.

En 1962, MISSON, COUDERT, PELLEGRINI et GIRARD publient le 5e cas français chez un garçon de 21 ans.

CALVET, BASEX, DUPRE, RIBET et HEMOUS reprennent le

cas publié par BASEX en 1939, et tirent à son sujet des conclusions générales sur l'hérédité, l'aspect clinique, histologique et évolutif de la maladie.

L'étude anatomo-pathologique est amorcée la même année par HOLTZ avec la publication de l'autopsie d'un cas certain, qu'il avait présenté onze ans plus tôt ; il note l'atteinte de l'oeil, de nombreux viscères, la présence de dépôts hyalins dans le périmètre des nerfs du derme superficiel.

De 1962 à 1963 de nombreux autres cas sont publiés dont six sud-africains.

En 1963, NEIMANN, BEUREY, PIERSON, TRIDON, SAPELLIER, MELIN présentent deux cas familiaux chez deux soeurs de 5 et 15 ans avec chez les deux malades une indifférence à la douleur.

L'année 1964 est dominée par les travaux histologiques de BASEX et DUPRE qui précisent que l'atteinte débute sur les fibres musculaires lisses et les cellules myoépithéliales en respectant le conjonctif.

DEODATI est le premier français à insister sur les lésions oculaires de la maladie.

DUVERNE, PERRON et A. CLAVEAU publient le 8e cas français chez un homme de 51 ans porteur d'une épilepsie depuis l'âge de 15 ans.

En 1965, GROSFELD, SPAANS, Von de STAAK et STADHONDERS reprennent 150 observations et présentent une revue d'ensemble de la maladie.

En 1966 GURECKI dans sa thèse inspirée par NEIMANN a colligé 133 observations et il cite 176 observations connues dans la littérature mondiale.

Au terme de ce rappel historique, partiel, nous pouvons constater que la maladie, décrite pour la première fois par un laryngologiste et qui porte le nom de l'un deux, a été étudiée et est connue avant tout par des auteurs dermatologues.

NEIMANN, à Nancy s'est attaché à son étude en tant que maladie de l'enfant. L'étude clinique de la maladie nous révélera la fréquence de son incidence en pédiatrie.

La symptomatologie décrite en 1929 comme essentiellement cutanée et otorhinolaryngologique s'est enrichie au fil des années de manifestations oculaires, digestives et neurologiques. C'est sur ce dernier point que notre travail peut, peut-être, apporter un élément nouveau.

En même temps, alors que les premiers auteurs ont insisté sur les désordres lipidiques, à partir de 1949, ce sont les troubles des protides qui passent au premier plan. Depuis 1959, les glucides aussi sont incriminés et la conception actuelle est qu'il s'agit d'anomalies complexes : glucolipidoprotidiques.

Enfin, parallèlement chaque auteur s'est attaché à contribuer à trouver une explication pathogénique ; et il faut à ce sujet rappeler les travaux récents de BASEX et DUPRE, qui dominent actuellement la connaissance que nous avons de cette maladie.

Circonstances étiologiques

Fréquence

- La maladie d'URBACH-WIETHE est une affection rare : 133 observations mondiales sont colligées dans la thèse de GURECKI (1966), 43 autres cas sont cités ; la littérature médicale française en compte 8, auxquels il faut ajouter le cas du portugais BAPTISTA rapporté dans une revue française. Enfin, nous avons retrouvé la publication de 9 cas postérieurs à 1966 plus l'observation du suisse NOWAK, publiée en 1964 mais non signalée par GURECKI. Ce sont ces 10 cas, plus les 2 malades de NEIMANN, qui feront ici l'objet d'un travail d'ensemble.

Sexe

- Il ne semble pas exister de prédominance de sexe : sur 155 cas vérifiés par GURECKI, il dénombre 82 sujets de sexe masculin, 73 de sexe féminin ; et parmi les 12 cas que nous avons repris (cf tableau N° 1) il s'agit de filles dans 8 cas.

Origines raciales

- La prédominance de l'atteinte des blancs d'origine germanique a été montrée : 1 cas sur 2 dans la statistique de 1966 touche des sujets de "pays où l'on parle la langue allemande". Parmi les 12 cas récents, 4 sujets sont américains nés de parents norvégiens, 1 sujet est suisse, un autre suédois, 2 sont allemands, un est hongrois, 2 français, le dernier vit en Amérique sans que soient précisées ses origines réelles.

Antécédents familiaux

- Il semble certain actuellement qu'il n'existe pas de lien privilégié entre maladie d'URBACH-WIETHE et diabète comme

l'avaient avancé ces 2 auteurs dans leur première description.

- Par contre, URBACH et WIETHE avaient aussi d'emblée insisté sur le caractère "presque toujours familial" de la maladie : 3 fois sur 4 ils l'avaient retrouvé chez plusieurs membres de la fratrie. GURECKI confirme ce caractère puisqu'il dénombre 89 cas familiaux, soit 1 cas sur 2 ; l'atteinte concerne presque toujours la fratrie directe et dans ce cas 1 enfant sur 2 est touché. Parmi les 12 cas récents, 5 fois la maladie est retrouvée chez les collatéraux (tableau N° 1). Ces cas familiaux ont une symptomatologie variée : à côté de l'atteinte cutanéomuqueuse typique, il semble exister des formes frustes ne se manifestant que par une rauçité anormale de la voix ; dans d'autres cas on a la notion d'enfants décédés en bas âge dans un tableau de détresse respiratoire.

- La fréquence de la consanguinité des parents, signalée par URBACH et WIETHE, est estimée à 20 % par Gurecki ; nous l'avons trouvée mentionnée 5 fois sur 12.

- Les parents sont indemnes dans 19 familles inventoriées par Gurecki. Dans 4 observations existe, chez les parents, une anomalie évoquant une transmission directe possible (KOVAR - BAPTISTA - NEKAM - ROSENTHAL), mais chez le malade de ROSENTHAL, les parents, consanguins, sont peut-être atteints tous les deux : en effet, la mère présente une forme typique et chez le père existerait un enrouement apparu à 24 ans.. D'autre part, il n'y a pas d'atteinte connue de la 3e génération.

Hérédité

TOURAINÉ estimait dès 1940 que la maladie de URBACH-WIETHE était héréditaire de transmission récessive non liée au sexe.

Malgré l'existence de 4 cas à transmission directe, la fréquence des cas familiaux et de la consanguinité des parents, justifient cette hypothèse.

Les rares caryotypes pratiqués ont tous été normaux.

Auteur	Calcifications intra crâniennes	Anomalies de l'EEG ou comitialité	Débilité mentale	Autre pathologie neurologique.
BASEX	+	?	non	non
GRUPPER	?	?	?	non
WORINGER	?	+	?	non
DUGOIS	?	?	non	non
BAPTISTA	+	?	?	non
MISSON	+	?	?	non
NEIMÁNN	+	+	+	- paratonie, hypertonie et ROT plus vifs à gauche - indifférence à la douleur
	+	+	±	- retard moteur sans signes pyramidaux - hyposthésie à la douleur
DUVERNE	+	+	?	"Coma à 51 ans, sans perturbation neurologique ni métabolique" - avec EEG normal.
NOVAK	?	non	?	non
NEKAM	?	?	?	non
CAPLAN	non	?	?	non
	?	non	?	non

Auteur et année de la publication	Sexe et Age du malade	Début des troubles cutanés	Début de la dysphonie	Fratrie atteinte	Fratrie saine	Parents atteints	Consanguinité de parents
BASEX 1939	G. 8ans1/2	8 ans	naissance	/	/	non	?
GRUPPER 1958 (non publiée)	G. ?	?	naissance	1 G	2	non	consanguins
WORINGER 1958	G. 9 ans1/2	9 ans ?	naissance	1G forme typique 3G enrroués	/	non	cousins au 2e degré
DUGOIS 1959	G. 20 ans	12 ans	6 mois	?	?	?	?
BAPTISTA 1961	F 15 ans	2 ans	18 mois	/	/	mère : trouble de la phonation	cousins germains
MISSION 1962	G 21 ans	10 ans	naissance	1G	2	non	non
NEIMANN 1963	F 15 ans	2 ans	?	2 F	7	?	?
	F 5 ans	?	?	2 F	7	?	?
DUVERNE 1964	G 51 ans	6 ans	6 ans	?	?	?	?
NOWAK 1964	G 7 ans	naissance	7 mois	IG forme typique IG Dcd naissance IF Dcd 3 mois voix rauque et éruption	6	non	consanguins proches
NEKAM 1966	F 15 ans	7-8 mois	avant 1 an	1 F	?	non	non

Etude clinique.

Nous étudierons d'abord les manifestations essentielles de la maladie : lésions de la peau et des muqueuses, puis nous décrirons les atteintes neurologiques qui lui ont été attribuées et les autres symptômes parfois associés. Enfin, nous reviendrons sur les circonstances de découverte et l'évolution de l'affection.

I Les signes dermatologiques

1) Lésions des muqueuses

Elles siègent sur les muqueuses buccale, pharyngée et laryngée.

a) L'atteinte du larynx est responsable d'un signe capital, toujours présent, servant de révélateur à la maladie, et qui existe dès les premiers jours de la vie très souvent : l'enrouement et la raucité des cris puis de la voix. D'intensité variable (l'un des malades de CAPLAN se souvenait que l'on devait s'approcher jusqu'à son berceau pour l'entendre crier) il persistera la vie durant. Plus étendue, l'atteinte du larynx peut entraîner des accès dyspnéiques imposant une trachéotomie dans quelques cas (URBACH et WIETHE, CAPLAN).

A la laryngoscopie, la muqueuse laryngée apparaît pâle et épaissie. L'épiglotte est peu mobile ; les bandes ventriculaires et la région aryténoïdienne sont recouvertes de plaques blanchâtres, plus ou moins régulières, avec de petits grains ou nodules blancs ou jaunâtres.

Les cordes vocales ont presque toujours une motilité perturbée, elles sont ou non infiltrées macroscopiquement.

DE SOUZA et PATRICIO ont signalé l'existence de calcifications de l'épiglotte et de la région aryténoïdienne.

b) L'atteinte du pharynx peut entraîner une dysphagie

(BATISTA - MISSON) MAC KINNON signale une intolérance aux boissons chaudes. Des ulcérations pharyngées sont souvent constatées ; la muqueuse est pâle, infiltrée de petites masses blanc jaunâtre.

c) Les muqueuses labiale et buccale sont atteintes très fréquemment aussi. Les lèvres sont dures, épaissies, éversées ; leur face cutanée et les commissures sont fissurées ; la face interne est le siège de plaques blanc jaunâtre, superficielles, légèrement indurées, formant une mosaïque avec la muqueuse rose.

La langue est infiltrée, de consistance souvent ligneuse ; le frein est épaissi, limitant notablement la protrusion de la langue et gênant ainsi la mastication. CALVET, BASEX et DUPRE signalent une tendance à l'hypersalivation. Plusieurs malades ont présenté des épisodes répétés d'hypertrophie parotidienne douloureuse par obstruction du canal de Sténon (TOMPKINS-MISSON-COUDERT et PELLEGRINI).

d) Les autres muqueuses

semblent être moins constamment touchées : COWAN signale une atteinte de la muqueuse nasale avec rhinite atrophique.

- L'œsophagoscopie pratiquée dans quelques cas est soit normale (MAC KINNON) soit montre des parois épaissies (CALVET, BASEX et DUPRE) ou l'existence de petits nodules (TOMPKINS).

- Une gastroscopie pratiquée chez le malade de LUNDT objective une muqueuse pâle et épaissie.

- La rectoscopie est normale chez le malade de MAC KINNON, elle montre une muqueuse pâle chez le malade de CUSKER et CAPLAN.

2) Lésions de la peau.

4 types d'anomalies sont décrits

a) une infiltration diffuse de certaines zones, donnant à la peau une coloration cireuse et un aspect sans relief ;

b) des nodules jaunes brunâtre, en grains de plomb, translucides. On les retrouve avec une grande fréquence alignés au bord libre des paupières, sur le pourtour des orifices narinaux, du pavillon des oreilles et sur le cou, le dos, les coudes, les mains, les doigts et les genoux. Dans les régions où existe habituellement une irritation mécanique et une tendance naturelle à la kératose, ces lésions se transforment en lésions hyperkératosiques et verruqueuses ;

c) des lésions bulleuses, intermittentes, aboutissant à la formation de croûtes puis

d) de cicatrices, indélébiles ou de couleur sépia ; elles réalisent des dépressions vacciniiformes ou varioliiformes donnant au visage un aspect grelé et constituent un signe fondamental de la maladie.

Dans l'ensemble, ces lésions cutanées évoluent par poussées, lentes et progressives, mettant des années avant d'être caractéristiques. Elles ne sont ni douloureuses ni prurigineuses mais constituent un préjudice esthétique considérable.

3) Lésions des phanères et des dents.

Elles sont fréquemment retrouvées

- poils fins et rares
- cheveux fins, clairsemés, entourant des zones

d'alopécie dans les régions malades

- chute des cils dans les zones où existent des lésions nodulaires

- raréfaction parfois des poils pubiens et axillaires

- enfin très souvent (38 cas) les auteurs ont signalé des hypoplasies dentaires : hypoplasie des incisives latérales supérieures tout particulièrement (URBACH - DUGOIS - BASEX - MAC KINNON, NEKAM). Il existe aussi dans plusieurs cas une fragilité dentaire, les malades se présentant comme édentés totaux entre 20 et 50 ans.

4) Lésions oculaires.

Elles sont signalées dans de nombreuses observations quand elles ont été recherchées mais leur place dans la maladie est appréciée de façon variable suivant les auteurs.

Les lésions sont de 2 types :

- lésions cutanées à type de blépharose moniliforme, décrite ci-dessus, se compliquant parfois d'ulcérations cornéennes par anarchie ciliaire

- lésions vasculaires de la cornée et de la rétine, sur lesquelles DEODATI a insisté ; pour lui la maladie est une hyalinose laryngo dermato oculaire et un examen ophtalmologique devrait être systématique au cours de l'évolution de la maladie.

II - Les signes neurologiques

Pour URBACH et WIETHE la maladie n'atteignait que la peau et les muqueuses et tous les auteurs ont par la suite constaté la permanence de ces localisations, sans lesquelles du reste, il est probable que le diagnostic de hyalinose cutanéomuqueuse ne puisse être posé.

Par contre la symptomatologie neurologique est de connaissance plus récente et actuellement certains auteurs la considère comme l'une des manifestations majeures de la maladie au même titre que l'atteinte de la peau et des muqueuses.

Quatre séries d'anomalies ont été décrites avec une fréquence variable :

- calcifications intracrâniennes
- crises comitiales
- débilité mentale
- indifférence à la douleur.

1) Calcifications intracrâniennes

GURECKI les a trouvées signalées 35 fois et il note que dans 21 cas elles ont été recherchées sans succès. S'agissant de nos 12 cas récents, elles existent 5 fois et 4 fois les auteurs précisent qu'ils n'en ont pas décelé.

Dans les formes typiques (31 fois sur 35), il s'agit de calcifications bilatérales et symétriques, semi-lunaires, se projetant de face à la partie moyenne ou supérieure de l'orbite ; de profil, légèrement au dehors et en arrière des apophyses clinoides postérieures. Dans quelques cas, leur topographie radiologique est différente : tente du cervelet dans un cas, faux du cerveau, partie antérieure de la base du crâne.

Quelle est la localisation exacte de ces calcifications ? les E.E.G. pratiqués dans presque tous les cas, les quelques E.E. gazeuses, et l'artériographie carotidienne faite une fois n'aboutissent pas à des conclusions identiques : dure-mère pour les uns, corne postérieure des ventricules latéraux, lobe temporal ou circonvolution de l'hippocampe ; cette dernière localisation a été retrouvée par HOLTZ à l'autopsie de son malade.

Signification de ces calcifications.

- D'après GURECKI, une fois sur deux, ces calcifications étaient associées à des troubles neuro psychiatriques : épilepsie le plus souvent, déficit intellectuel ou troubles psychiques ; presque tous ces cas d'épilepsie sont survenus chez des sujets porteurs de calcifications. Cette dernière affirmation n'est vérifiée que partiellement dans les 19 cas dont nous avons repris l'étude (tableau N° 2).

Enfin HOLTZ a trouvé que dans les zones calcifiées du cerveau, la paroi des vaisseaux avait subi la même transformation que dans les zones cutanées ou muqueuses avec dépôt d'une substance P.A.S. + . Nous avons par ailleurs déjà signalé que quelques auteurs avaient trouvé des calcifications d'autres organes que le cerveau : calcifications pharyngées et de l'épiglotte du malade de DE SOUZA et DATRICIO.

Donc, plusieurs arguments permettent de penser que ces calcifications font partie intégrante de la maladie de URBACH et WIETHE ; elles coïncident avec certains troubles neuro-psychiatriques qu'elles déterminent peut-être ...

2) Débilité mentale.

Il est bien difficile de préciser sa place dans la maladie. WIETHE le premier avait remarqué que "tous ces malades sont un peu lourds et retardés du point de vue intellectuel, sans qu'ils puissent être classés comme des débiles". NEIMANN la retrouve chez ces deux malades pour lesquelles il parle de comportement d'oligophrène ; mais en l'absence de renseignements sur le milieu socio-culturel et affectif des malades, l'on ne peut attribuer avec certitude ces déficits à la maladie. D'autre part, de nombreux autres malades avaient un développement psychique normal, en particulier, la débilité n'est mentionnée dans aucune des dix autres observations récentes.

3) Comitialité et perturbations de l'E.E.G.

Elles existent fréquemment (4 fois sur les 19 cas repris) : soit simples perturbations électriques dans le cas du malade de Woringer, "pathognomoniques" de comitialité, soit comitialité clinique vraie.

4) Indifférence à la douleur.

Elle a été constatée chez l'une des malades de NEIMANN, sa soeur ne présentant qu'une hypo esthésie ; il s'agissait dans les deux cas d'une atteinte isolée de la sensibilité à la douleur, les autres modes de sensibilité étant conservés.

NEIMANN émet l'hypothèse que ces troubles font peut-être partie intégrante de la maladie de URBACH et WIETHE, pour les raisons suivantes :

- d'autres auteurs, SCOTT et FINDLAY ont, en 1962, rapporté des cas de maladie d'URBACH et WIETHE associant aussi des troubles de la sensibilité douloureuse.
- La composante neurologique de la maladie d'URBACH et WIETHE n'est pas négligeable et l'autopsie du malade de HOLTZ a montré que "les troubles anatomiques intéressent de façon quasi spécifique la circonvolution de l'hippocampe qui participe à l'intégration de tous les phénomènes associés à la vie sensorielle".
- Enfin, les lésions dermatologiques sont constantes et importantes dans les syndromes d'indifférence à la douleur : "cicatrices multiples localisées au visage, aux mains, au siège, à la langue ; et NEIMANN avance la possibilité que certaines observations de syndromes d'indifférence à la douleur comportent une affection dermatologique latente, à rapprocher éventuellement des manifestations dermatologiques de la lipo protéinose...

5) Autres anomalies neurologiques.

- Le malade de DUVERNE, épileptique depuis l'âge de 16 ans,

a été vu à 51 ans, dans un tableau de coma mal étiqueté, "sans perturbation neurologiques ni métaboliques" avec un E.E.G. normal.

- L'une des malades de NEUTSCH souffrait de paresthésies des doigts avec douleurs à l'eau froide.

- Enfin, notre observation introduit la possibilité de manifestation choréoathétosiques. Nous n'avons pas trouvé d'observation analogue dans la littérature, et cependant un certain nombre de faits plaident en faveur de cette hypothèse :

- l'absence de toute anomalie vraie de la série rhumatismale et de toute participation cardiaque malgré les rechutes choréiques ;

- le caractère non "pur" de la chorée puisque des manifestations athétosiques s'y associent ;

- l'absence d'une autre étiologie, toxique ou traumatique en particulier ;

- surtout le synchronisme entre rechute choréique et poussée de lésions cutanées.

Il faut cependant ajouter que nous n'avons pu obtenir de précisions concernant "les mouvements anormaux" qu'aurait présentés la tante maternelle, et qui devraient peut-être faire discuter une chorée familiale ?

III - Autres symptômes

Diverses manifestations sont signalées par les auteurs, mais elles ne sont ni constantes, ni statistiquement significatives et peut-être s'agit-il seulement de coïncidences fortuites.

- Insuffisance de développement staturo-pondéral, conférant parfois au nanisme ;

- insuffisance thyroïdienne ;

- atteinte des gonades ; testicule ectopique des malades de

WORINGER, LAUGIER et de BASEX ; chez ce dernier une étude histologique du testicule a montré l'existence d'un infiltrat de même nature que celui du derme. La malade de NEKAM présentait un dysembryome de l'ovaire;

- diabète considéré par URBACH et WIETHE comme faisant peut-être partie de la maladie. Cette hypothèse n'a pas été confirmée par les observations ultérieures ; une seule fois (NEKAM) parmi les 12 cas publiés depuis 1966 nous avons trouvé la mention d'une courbe d'hyperglycémie trop prolongée par perturbation hypothalamique suggère l'auteur (jeune fille de 15 ans porteur du dysembryome ovarien).

IV - Etude clinique synthétique

3 particularités nous paraissent importantes à dégager que Urbach et Wiethe avaient du reste d'emblée relevées.

1) Les premières manifestations de la maladie sont très précoces ; dans les 19 observations que nous avons étudiées (tableau 1) le début s'est situé :

- 19 fois dans l'enfance et dans tous les cas avant l'âge de 6 ans ;
- 12 fois avant la fin de la première année.

A la phase de début, la symptomatologie est dissociée, manifestations cutanées et muqueuses apparaissant avec décalage :

- l'atteinte laryngée responsable de dysphonie ne fait jamais défaut et elle est presque toujours la première en date :

- . 9 fois avant un an ;
- . 4 fois entre 18 mois et 11 ans.

Cet enrrouement est d'intensité variable, allant du cri

complètement éteint à une voix simplement un peu rauque, pouvant alors n'alerter ni le malade, ni son entourage. Plusieurs malades sont ainsi venus consulter à l'âge adulte seulement pour des lésions dermatologiques ou oculaires et le trouble de la voix fut découvert à cette occasion ; il est probable que dans bon nombre de ces cas l'enrouement avait du exister dès la première enfance.

- L'atteinte cutanée apparaît quelques mois à quelques années plus tard (6 mois à 11 ans). Durant les premières années, elle revêt le masque peu évocateur de poussées de pyodermite ou de lésions bulleuses. Cependant le pédiatre doit être alerté :

- par leur caractère récidivant, rebelle aux thérapeutiques visuelles ;
- par leur association à un trouble du cri ou de la voix.

Il faut signaler aussi que le caractère bulleux des lésions cutanées paraît être l'apanage de l'enfance, à la période de début de la maladie.

Enrouement souvent congénital, lésions cutanées débutant toujours dans l'enfance : c'est dire l'intérêt que cette affection, quoique rare, revêt pour le pédiatre.

2) A la période d'état, la maladie associe des lésions cutanées et muqueuses.

Il semble que cette association soit obligatoire pour que l'on puisse poser le diagnostic de maladie d'URBACH-WIETHE ; ainsi, son existence évoquée pour un malade de GATE et COLOMB qui présentait une dyslipoprotéidose des lèvres et d'une paupière avec lésions histologiques très semblables fut finalement réfutée devant l'absence d'atteinte de toute muqueuse (laryngée en particulier).

3) L'évolution se fait par poussées au cours desquelles le

tableau s'enrichit.

- Les lésions cutanées, débutant souvent au visage, s'étendent et prennent un caractère polymorphe : éléments bulleux, puis nodulaires et cicatriciels ou kératosiques sur les surfaces de frottement. Les lésions en chapelet des paupières sont particulièrement fréquentes et surtout précoces. Les poussées sont indépendantes des saisons. Les lésions cutanées n'entraînent ni surinfection, ni douleurs ou prurit et elles constituent avant tout un important préjudice esthétique.

- L'atteinte laryngée est, elle aussi, le plus souvent bien tolérée sur le plan vital. Quelques observations mentionnent cependant une atteinte plus grave avec dyspnée laryngée : le 2^e malade de CAPLAN est porteur d'une trachéotomie (depuis quel âge ?) : il mourut ainsi que le 1^{er} malade de "pneumonie" à 41 ans pour l'un et 34 ans pour l'autre. Le malade de BASEX a eu, à 13 ans, un accès dyspnéique aigu correspondant à une poussée bulleuse cutanée ; un garçon de l'une des familles de WIETHE est mort à 4 ans dans un tableau de détresse respiratoire et il avait une infiltration massive de la langue. Le malade de NOWAK avait un frère qui décéda à la naissance - dans des circonstances non précisées - et une soeur qui ne vécut que trois mois qui avait eu un cri rauque dès la naissance et qui présenta à 3 mois une éruption cutanée.

On ne peut affirmer que tous ces sujets sont décédés de la maladie d'URBACH-WIETHE et non d'une cause fortuite. Mais il semble que ces manifestations suraiguës, si elles existent, soient aussi le fait du sujet très jeune. Et, si le pronostic vital n'est pas d'emblée mis en jeu dans l'enfance, la maladie sera peu évolutive à l'âge adulte.

Etude biologique

Si une cohérence certaine existe entre les différents auteurs concernant la clinique de la maladie d'URBACH-WIETHE, l'étude biologique de leurs malades est sujette à plus de divergences, de contradictions et de hiatus. Nous contentant de les exposer succinctement nous avons conscience de ne rien ajouter dans ce domaine à la connaissance de la maladie.

I Dans le sang.

1) La N.F.S. est qualifiée de normale dans la majorité des cas ; quelques auteurs français ont constaté l'existence d'une lymphocytose : 40 % pour BASEX, 34 % pour WORINGER et LAUGIER, 31 % pour DUGOIS, 46 % pour DUVERNE.

2) La V.S. est habituellement normale ; est à 54 à la 1^o heure pour la malade de NEKAM - mais association à un dysembryome.

3) Les lipides sanguins : TOURAINE, en 1940, pensait que l'anomalie la plus constante était une augmentation des lipides totaux et des phospholipides. Les résultats de la littérature sont dans ce domaine partiels et obtenus avec des méthodes différentes, rendant leur comparaison très aléatoire

- lipides totaux : GURECKI ne les a trouvés signalés supérieurs à 10g/litre que 3 fois,

- le cholestérol total et libre est le plus souvent normal,

- les acides gras sont normaux à l'exception de 4 cas,

- les phospholipides sont élevés dans une quinzaine d'observations ailleurs ils sont normaux.

- les lipoprotéines :

. l'électrophorèse des lipides est normale chez BAPTISTA;

. MISSON et COUDERT trouvent une baisse de la fraction β lipoprotéine;

. plusieurs autres auteurs constatent au contraire une

une augmentation de cette fraction.

4) Les protéines sanguines

- Les protéines totales sont normales dans la grande majorité des cas et exceptionnellement un peu trop élevées (BAPTISTA) ;

- l'électrophorèse des protéines révèle au contraire des altérations sensibles mais pas toujours dans le même sens : le plus souvent il s'agit d'une diminution de l'albumine et d'un excès de globulines portant sur les alpha et gamma. On sait que les globulines - surtout les alpha et bêta - sont le support des lipides ; peut-on dire alors que l'anomalie des protides est liée à celle des lipides ? Et s'il en est ainsi, ces perturbations sont-elles cause ou conséquence de la maladie ?

5) Les glucides sanguins.

Ici aussi, les résultats sont fragmentaires et discordants ; BAPTISTA trouve une augmentation des alpha 1 et alpha 2 glycoprotéines, avec un taux normal des fractions albumine, bêta et gammaglycoprotéines. DUVERNE note une augmentation de la fraction alpha 2 glycoprotéine.

6) Fonctions hépatiques.

Quand ils ont été pratiqués, les tests hépatiques sont normaux.

7) Le malade de BASEX et DUPRE présentait un "faux BW+"

8) Phosphatases alcalines.

Elles ont été dosées par MAC KINNON qui les trouve élevées chez son malade de 15 ans, entre 30 et 38° u/100 ml - avec des taux normaux de calcémie et phosphorémie -. Elles s'élèveront à 52u lors d'une poussée de lésions muqueuses. Leur taux était normal chez les parents de l'enfant, augmenté à 33u chez la soeur

du malade, cliniquement non atteinte.

MAC KINNON émet l'hypothèse que lors d'une poussée de la maladie, la synthèse de lipo glycoprotéines sur une large surface cutanée, muqueuse et glandulaire entraînerait la libération de phosphatase endothéliale ; et il existerait une similitude entre une phosphatase endothéliale et celle du foie. L'absence de signe clinique chez la soeur serait due à un équilibre entre anabolisme et catabolisme des lipo glycoprotéines. Nous n'avons pas trouvé d'autre résultat analogue dans le reste de la littérature.

II Dans les urines

1°) Aminoacidurie : les quelques recherches faites ont été normales d'après GURECKI, sauf dans un cas où existerait une augmentation anormale de tyrosine associée à une isoleucinurie et une méthioninurie ; mais dans cette observation les auteurs (BRAUN et coll.) n'avaient pas précisé le régime alimentaire de leur malade.

2°) Porphyrinurie.

Classiquement signalée dans la maladie de URBACH-WIETHE, "la porphyrinurie doit être éliminée du tableau biologique de cette affection". Sa présence doit au contraire faire suspecter un autre diagnostic.

Les malades atteints de lésions cutanées, chez lesquels une porphyrinurie est retrouvée, n'ont pas d'atteinte de leurs muqueuses et ce seul caractère semble suffisant à éliminer le diagnostic de maladie d'URBACH-WIETHE.

Etude anatomopathologique
histochimique et
hypothèses pathogéniques.

I Etude macroscopique

1) Autopsies, elles sont rares.

PALACIO ne note que des lésions cutanées et une amyotrophie (l'absence de lésions muqueuses devrait faire douter du diagnostic).

HOLTZ trouve une ascite et "un épanchement chyliforme pleural gauche, l'embouchure du canal thoracique dans la veine sous-clavière semblant enserré dans un bloc hyalinisé intéressant toute la région et s'étendant jusqu'au larynx"

- des surrénales volumineuses

- une infiltration et une induration de la langue, du larynx et du pharynx.

A l'autopsie du cerveau, sous la méninge molle, symétrique par rapport à la ligne médiane, une induration calcifiée aux contours nets, située dans la circonvolution de l'hippocampe, limitée sur le côté par la corne temporale du ventricule latéral.

2) Examens endoscopiques.

Nous les avons cités au cours de l'étude clinique.

II Histologie et histochimie

Hyalinose, lipoido protéinose sont les dénominations employées par les uns et les autres pour rappeler le support histochimique de la maladie.

1°) C'est URBACH le premier qui décrit les lésions histologiques de la peau.

- L'épiderme est soit normal, soit le siège d'hyperkératose, de papillomatose et d'hyperpigmentation.

- C'est au niveau du derme que se voient les lésions caractéristiques :

. épaissement et raréfaction des éléments

cellulaires ;

. présence d'une substance hyaline, homogène et amorphe qui se répartit :

- en manchons continus péricapillaires, remplissant plus ou moins complètement la paroi capillaire et obturant sa lumière - "L'aspect anormalement épaissi et fluctueux des anses capillaires est un des traits morphologiques caractéristiques de l'affection" (NEIMANN) ;

- en masses pérисудорипares, en bulbe d'oignon, centrées par des débris de glandes ;

- en masses sans rapport avec une structure cellulaire, disposées en traînées ou en bandes perpendiculaires à l'épiderme ;

. les fibres élastiques sont épaissies, désordonnées, formant des amas grossiers autour des nodules hyalins sans les pénétrer ;

. les glandes sébacées semblent normales.

—> Les mêmes lésions histologiques ont parfois été retrouvées au niveau d'autres organes : BASEX : hyalinose au niveau d'un testicule ectopique

HOLTZ après décalcification des zones lésées du cerveau, trouve les mêmes manchons de hyalinose péricapillaire.

2°) Quelle est la nature de cette substance hyaline ?

—> Les travaux essentiels sont ceux de UNGAR puis KATZELLENEN-BOGEN qui, en 1962, a repris l'étude de la maladie, vue 20 ans plus tôt par UNGAR.

- La substance hyaline est colorée en rose par l'hématoxyline.

- La méthode de HOTCHKISS et MANUS la révèle fortement P.A.S. +.

- Les colorations au Soudan III et V, au Soudan Noir B, au Red oil ou Bleu Nil objectivent l'existence de graisses, neutres ou acides.

UNGAR et KATZELLENENBOGEN concluent que la substance hyaline est de nature hydrocarbonée : polysaccharides neutres dans l'ensemble des cas, non colorés par le Bleu de Toluidine.

- Dans cette substance hyaline existent des dépôts de corps gras, graines neutres ou phospholipides.

→ L'étude au microscope électronique est signalée dans un cas par GURECKI, et nous n'en avons pas trouvé la mention dans l'étude des 12 cas récents ; elle a été faite sur prélèvements biopsiques d'un malade de GROSFELD et a montré

- une structure fibreuse dans les régions PAS +
- "autour des glandes sudoripares de nombreux grains se fragmentant fortement au microscope électronique. Les grains sont souvent de nature homogène fine et granulaire, bien que dans certains cas, ils montrent une stratification claire et concentrique".

III Hypothèses pathogéniques

- Pour KATZELLENENBOGEN, la lésion initiale serait une dégénérescence du tissu élastique dont le dysmétabolisme entraînerait secondairement une hyalinisation avec dépôt d'hydrates de carbone et ultérieurement de lipides.

- BASEX et DUPRE à Toulouse différencient :

. Les lésions anciennes où les masses hyalines imposent le diagnostic au premier coup d'œil mais sont peu intéressantes du point de vue pathogénique car difficilement interprétables.

. Les lésions précoces ou mineures ; elles correspondent à des zones cutanées apparemment saines mais où un œil attentif découvre un semis "d'innombrables micropapules" donnant en réalité à la peau un "aspect finement grenu". A ce niveau BASEX

et DUPRE pensent saisir la lésion histologique à son tout début et ils montrent que la dégénérescence frappe alors électivement et exclusivement le tissu musculaire lisse de la peau : muscles arrecteurs des poils, cellules musculaires des capillaires, cellules myoépithéliales des glandes sudoripares.

Les auteurs estiment donc que ce n'est que secondairement que la substance hyaline, évoluant pour son propre compte

- deviendra extra cellulaire
- débordera le cadre du système musculaire lisse dermique
- envahira le tissu conjonctif et interstitiel.

- A partir de cette constatation, BASEX et DUPRE posent les questions suivantes et tentent d'y répondre :

. Pourquoi l'atteinte simultanée et exclusive des 3 catégories de muscles lisses dermiques (qui respecte les muscles lisses trachéobronchiques, digestifs, génito-urinaires etc...).

C'est qu'ils constituent probablement une entité physiopathologique très particulière, possédant un système enzymatique qui leur est propre, réagissant aux mêmes stimulus, variations thermométriques notamment.

. Comment expliquer les lésions muqueuses ?

Pour BASEX et DUPRE seules les muqueuses buccales et laryngées sont concernées par la hyalinose ; or elles ne comportent ni muscles errecteurs, ni glandes sudoripares ; leur atteinte se ferait donc à partir des cellules musculaires des capillaires - Il faudrait alors admettre que leur physiologie diffère aussi de celle des muscles capillaires des autres muqueuses s'apparentant à celle de la peau.

. Quelle est l'origine de la surcharge du tissu musculaire lisse ?

Les auteurs ne pensent pas qu'elle soit circulatoire car sa localisation est trop sélective et que ce mécanisme n'expliquerait

pas l'atteinte des muscles errecteurs et des cellules myoépithéliales glandulaires. "Il est donc probable que la surcharge est primitive et a lieu in situ, à l'intérieur même de la fibre musculaire lisse".

. Quel est le mécanisme responsable de cette surcharge ?

BASEX et DUPRE évoquent 2 possibilité :

- un désordre enzymatique constitutionnel entraînant une déviation du métabolisme tissulaire avec surcharge secondaire d'une substance lipido protidique.

- Une perturbation neurologique constitutionnelle avec dysfonctionnement des intermédiaires chimiques.

Cette hypothèse expliquerait l'atteinte particulièrement fréquente de zones richement innervées - comme le pourtour des lèvres et des oreilles - et la symptomatologie neurologique centrale ou périphérique sur laquelle les travaux récents insistent.

Diagnostic différentiel.

Il ne se discute guère que chez l'enfant, lorsque l'on se trouve en présence de lésions cutanées ou d'une atteinte laryngée isolées. Chez l'adulte leur association constante et le caractère histologique des lésions sont des éléments de quasi certitude.

I - Devant des manifestations cutanées isolées.

1) Les dermatoses bulleuses

peuvent être discutées :

- l'épidermolyse bulleuse dystrophique hyperplasique
- les porphyries.

a) l'épidermolyse bulleuse dystrophique hyperplasique

est une maladie héréditaire, à transmission dominante ; les lésions existent souvent dès la naissance et sont caractérisées par

- des bulles pouvant siéger sur tout le corps et sur la muqueuse buccale. Elles disparaissent sans laisser de traces ou des cicatrices volontiers saillantes ;

- une hyperkératose de la paume des mains et de la plante des pieds ;

- des dystrophies unguéales et une mauvaise implantation dentaire.

Cependant, cette affection se distingue des lésions cutanées de la maladie d'URBACH-WIETHE car elle respecte le visage et par ses lésions histologiques tout à fait différentes.

b) Les porphyries.

Seules les porphyries érythroporétiques qui apparaissent dans l'enfance sont à discuter ici

- soit porphyrie congénitale de GUNTHER
- soit protoporphyrine érythropoïétique.

Elles ont en commun avec la maladie de URBACH-WIETHE leurs lésions bulleuses, hyperkératosiques et cicatricielles vacciniiformes. Caractérisées par leur tableau biologique, elles

ont pu cependant poser parfois des problèmes de diagnostic avec la maladie d'URBACH-WIETHE car certains auteurs y ont décrit des lésions histologiques comparables, avec dépôts de substance hyaline PAS + autour des capillaires. Mais les glandes sudoripares et les annexes ne sont jamais atteintes (FINDLAY et SCOTT).

C'est redire l'importance dans le diagnostic de la maladie de URBACH-WIETHE

- de l'atteinte muqueuse (dysphonie)
- des dépôts hyalins autour des glandes sudoripares et des muscles errecteurs.

2) Les dyslipofidoses à manifestations cutanées.

- Nous ne discuterons pas ici les maladies de GAUCHER ou de NIEMANN-PICK, ni les histiocytoses type HAND-SCHULLER-CHRISTIAN ou LETTERER-SIWE) où les lésions viscérales sont toujours présentes plus importantes que les lésions cutanées qui ne sont qu'un des éléments du tableau.

- La xanthomatose disséminée peut être discutée : elle comporte des papules, isolées ou en grappes, de coloration variable, prédominant sur les plis de flexion, les paupières, les lèvres, les organes génitaux externes et qui évoluent par poussées. Dans 30 % des cas, existent des manifestations bucco-pharyngées et respiratoires, à type de raucité de la voix, de difficultés respiratoires.

Le diagnostic est histologique, fondé sur l'existence de cellules spumeuses.

II - Devant une raucité congénitale ou une dyspnée isolées.

Un papillome ou une malformation du larynx pourront être discutés chez le tout jeune enfant - La laryngoscopie et la biopsie établiront le diagnostic.

Traitement et pronostic.

I - Traitement

1) Il n'existe pas actuellement de traitement de fond de la maladie.

2) Diverses thérapeutiques symptomatiques ont été tenté auxquelles quelques rémissions ont pu être attribuées. Mais jamais le cours de la maladie n'a été interrompu.

- La dyspnée laryngée est l'élément fonctionnel le plus grave de l'affection : si la corticothérapie a pu soulager certains malades, la trachéotomie a été nécessaire dans quelques cas.

CAPLAN a tenté l'ablation des formations nodulaires laryngées ; mais elles se sont reformées rapidement obligeant à recourir à la trachéotomie.

- Les lésions cutanées ont été traitées très diversement : vaseline salicylée, traitement anti infectieux.

BASEX et DUPRE ont tenté sans succès un traitement antisypilitique (en raison du "faux B. W. +" trouvé chez leur malade) et un traitement par le lipiodol.

BAPTISTA a essayé en vain aussi un traitement par l'hormone lipocalque.

3) Le traitement prophylactique serait de l'ordre de l'eugénisme après dépistage des hétérozygotes porteurs du trait.

II - Pronostic

La maladie suit donc inexorablement son cours ; à la lecture de la littérature, il semble que :

- le pronostic vital est conditionné par l'atteinte laryngée ; les poussées aiguës de la maladie se voient surtout dans l'enfance

les épisodes laryngés aigus sont exceptionnellement signalés à l'âge adulte.

- Les lésions cutanées évoluent par poussées, n'entraînant ni prurit ni douleurs mais des cicatrices indélébiles. Leur début dès l'enfance, leur caractère désespérément répétitif, leur localisation préférentielle à la face entraînent un préjudice esthétique considérable auquel s'ajoutent des répercussions psychologiques certainement non négligeables dans la plupart des cas.

CONCLUSIONS

CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES.

La maladie de URBACH et WIETHE est une affection rare : 145 cas mondiaux ont été publiés, dont 8 cas français.

Son étiologie est inconnue.

Il semble s'agir d'une maladie héréditaire à transmission récessive autosomique.

CLINIQUE.

La maladie de URBACH et WIETHE est caractérisée par des lésions cutanéomuqueuses constantes et des symptômes neurologiques éventuellement associés.

- Les lésions cutanées sont polymorphes, papulonodulaires, kératosiques et cicatricielles.

- Les lésions muqueuses atteignent les lèvres, la bouche et le larynx d'où la constance de l'enrouement qui peut exister dès la naissance.

Ces deux types de lésions sont obligatoirement associés.

- L'atteinte neurologique comporte classiquement :

- . des calcifications intracrâniennes ;
- . une débilité mentale ;
- . une comitialité ;
- . une indifférence congénitale à la douleur dans quelques cas.

L'originalité de notre observation tient à l'existence de manifestations choréo-athétosiques.

PHYSIOPATHOLOGIE.

- La lésion histologique initiale siège dans les muscles lisses du derme ; elle aboutit dans tous les cas à une dégénérescence hyaline.

- L'étude chimique des dépôts hyalins révèle leur composition complexe : lipides et protides ont d'abord été trouvés, comme

le suggère le terme de lipidoprotéïnose donné à la maladie par URBACH et WIETHE. D'autres auteurs y ont trouvé des glucides.

Dans le sang, dyslipidémie et dysprotéïnémie ont été inconstamment trouvées.

- La maladie pourrait être due à une perturbation métabolique tissulaire constitutionnelle par anomalie enzymatique ou trouble neurologique.

TRAITEMENT.

Il n'existe pas actuellement de thérapeutique efficace.

PRONOSTIC.

- Dans tous les cas la maladie entraîne un préjudice esthétique considérable pouvant s'accompagner de perturbations psychologiques réactionnelles.

- Dans quelques cas, elle met en jeu le pronostic vital, conditionné par l'importance de l'atteinte laryngée.

NOTRE OBSERVATION PERSONNELLE,

nous paraît présenter un double intérêt :

- elle illustre la précocité des premières manifestations, l'enrouement existant dès la naissance. Il s'agit d'un caractère quasi constant et d'intérêt diagnostic certain pour le pédiatre ;

- les mouvements choréo-athétosiques associés à la maladie sont peut-être en relation directe avec elle. Leur existence pose alors le problème pathogénique majeur du siège et de la nature des lésions qu'ils révèlent.

BIBLIOGRAPHIE

BAPTISTA (A. P.)

Lipoidoprotéinose d'Urbach-Wiethe (Hyalinose cutanéomuqueuse).
Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1961, 68, 833-839.

BASEX (A)

Un cas de lipoido-protéinose (maladie d'URBACH-WIETHE)
Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1939, 46, 136-142.

BASEX (A), DUPRE (A)

La lipoido-protéinose est-elle une dégénérescence du système musculaire lisse de la peau ?
Ann. Derm. Syph (Paris) 1964 - 91, 5-22

CAPLAN (R. M.)

Visceral involvement in lipid proteinosis
Arch Derm Chicago 1967 - 95 149-155

CLAVEAU (A. M.)

Contribution à l'étude de la lipoido-protéinose (hyalinose)
cutanéomuqueuse de URBACH et WIETHE
Lyon, impr des Beaux-Arts, 1963 64P
(Thèse méd., Lyon 1963)

DEGOS (R)

Dermatologie
Paris, Flammarion 1963.

DEODATI (F)

Les manifestations ophtalmologiques de la lipoprotéinose
d'Urbach et Wiethe. A propos d'une observation.
Bull. Soc. Ophtal. France, 1964, 64, 274-279.

DUGOIS (P), COUDERC (P), GAGNAIRE (J)

Un cas de hyalinose cutanéomuqueuse (maladie de Urbach-Wiethe)

Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1959, 66, 195 - 197

DUVERNE (J), MOUNIER (R), CLAVEAU (A.M.)

Lipoido-protéinose d'Urbach-Wiethe

Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1964, 71, 261-264.

GRACIANSKY (P. de), BOULLE (S)

Atlas de Dermatologie - Paris - Maloine, 1952, 9 vol.

GRUPPER (C)

Lipoido-protéinose ou hyalinose de la peau et des muqueuses de Urbach-Wiethe (Présentation d'un cas non publié)

Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1958. 65, 549.

GURECKI (H)

Maladie de Urbach-Wiethe et indifférence congénitale à la douleur. Nancy. Oudart et Clément 1966 - 282 p. illus.

Thèse Méd. Nancy 1966

MAC KINNON (D.M.)

Hyalinosis cutis and mucosae (lipoid proteinosis)

Acta otolaryng (Stockholm) 65, 403 - 12 Apr 68

MISSION (R), COUDERT (J), PELLEGRINI (Y), GIRARD (J)

Un cas de lipidoprotéinose cutanéomuqueuse d'Urbach-Wiethe.

Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1962-69 147-149

NEIMANN (N), BEUREY (J), PIERSON (M), TRIDON (P),

SAPELIER, MELIN (P)

Maladie de Urbach-Wiethe familiale avec indifférence à la douleur

Rev. Lyon. Méd. 1963-12 213-228

NEKÁM (L)

Hyalinosis cutis and mucosae complicated by dysgerminoma.
Orv. Hetil. 107 - 2475-8

NEUTSCH (W.D.)

Typical intracranial calcifications in hyalinosis cutis and
mucosae (lipoid proteinosis)
Fortschr Roentgenst 1967 107 131-4

NOWAK

Lipoproteinosis cutis et mucosae sive hyalinosis cutis et
mucosae (Morbus Urbach-Wiethe)
Helv. Ped. Acta (Basel) 1964 - 19 69-77

ROSENTHAL (A.R.)

Lipoid Proteinosis : case report of direct lineal transmission
Amer. J. ophtal 1967-64 1120-25

TOURAINÉ (A)

Lipoido proteinose de la peau et des muqueuses (maladie
d'Urbach et Wiethe)
Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1940. 47 273-286

URBACH (E)

Ueber lipoidosen mit cutanen Erscheinungen.
Klin. Wschr. 1934-13 577-580.

URBACH (E), WIETHE (C)

Lipoidosis cutis et mucosae
Virchows. Arch. path. Anat. 1929, 273 285-319

WORINGER (F), LAUGIER (P)

Lipoido-proteinose d'Urbach-Wiethe (3e cas français)
Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1958, 65, 491-494

Table des matières

Introduction	
Observation personnelle.....	
Historique	
Circonstances étiologiques	
Etude clinique	
Etude biologique	
Etude anatomopathologique, histochimique et hypothèses pathogéniques	
Diagnostic différentiel	
Traitement et pronostic	
Conclusions	
Bibliographie	

VU LE PRÉSIDENT DE THÈSE

Pr R. MANDE

VU LE DOYEN DE LA FACULTÉ

H. JEROME

Vu le Permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

